

10 Recd.

18 FEB 2005

PCT/JP 2004/008777

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

16. 6. 2004

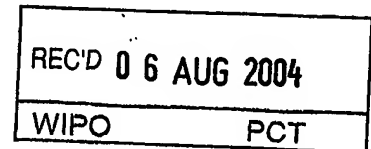
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 6月20日

出願番号
Application Number: 特願2003-176799
[ST. 10/C]: [JP 2003-176799]

出願人
Applicant(s): 帝國製薬株式会社

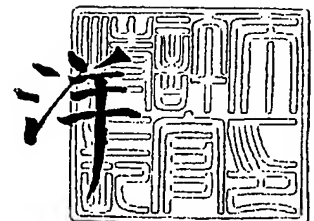


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月22日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



出証番号 出証特2004-3063928

【書類名】 特許願
【整理番号】 189808
【提出日】 平成15年 6月20日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/135
A61K 9/70

【発明者】

【住所又は居所】 香川県高松市多肥下町 4 0 2 - 1

【氏名】 白井 貞信

【発明者】

【住所又は居所】 香川県東かがわ市三本松 1 6 0 8 - 1 コーポ前山 5 0
6

【氏名】 山地 正博

【発明者】

【住所又は居所】 香川県東かがわ市西村 1 3 9 1 - 1 エクセル 2 1 F -
1 1 1

【氏名】 吉本 修

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県板野郡土成町宮川内字中村 9 0

【氏名】 成瀬 守

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市国府町早淵 1 5 4 - 3

【氏名】 服部 健一

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市住吉 1 - 1 1 - 2 0 国行ハイツ 3 0 3

【氏名】 末田 貴子

【特許出願人】

【識別番号】 000215958
【住所又は居所】 香川県東かがわ市三本松 5 6 7 番地
【氏名又は名称】 帝國製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100081422
【弁理士】
【氏名又は名称】 田中 光雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100076521
【弁理士】
【氏名又は名称】 坪井 有四郎

【選任した代理人】

【識別番号】 100126778
【弁理士】
【氏名又は名称】 品川 永敏

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 204804
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ツロブテロール含有貼付剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 支持体上にゴム、粘着付与樹脂および軟化剤からなる粘着剤層が積層された貼付剤において、該粘着剤層に有効成分としてツロブテロールを 1 ～ 4 重量%、そして放出制御剤として高級脂肪酸を 0. 1 ～ 3 重量%配合してなるツロブテロール含有貼付剤。

【請求項 2】 粘着剤層のゴムが 5 ～ 3 5 重量%、粘着付与樹脂が 3 0 ～ 7 0 重量%、そして軟化剤が 5 ～ 6 0 重量%配合された請求項 1 記載のツロブテロール含有貼付剤。

【請求項 3】 高級脂肪酸が炭素数 1 1 ～ 2 2 の高級脂肪酸である請求項 1 または 2 記載のツロブテロール含有貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ツロブテロール含有経皮吸収用貼付剤に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

ツロブテロールの経口剤の持つ欠点を補う製剤として、近年ツロブテロールの経皮吸収型製剤が数多く提案されている（特許文献 1 － 4 など）。

ツロブテロールを粘着剤に単純に溶解した貼付剤は、有効な血中濃度を維持するに必要な持続性が得られない等の欠点がある。

従って、ツロブテロール濃度を高める手段や、粘着層を厚くし、含量を増加させる手段が試みられている。

【 0 0 0 3 】

例えば、特許文献 1 では、ツロブテロールが十分に溶解できる貼付剤構成成分を用いる高濃度溶解型ツロブテロール貼付剤が提案されている。

しかし、このような貼付剤は、長期間保管時、ツロブテロール濃度が高いため、温度などの環境変化による影響を受けやすく、例えば、製造直後、良好な品質

であったとしても、経時後、粘着剤層に、ツロブテロールが析出する、もしくは、濃度差ができることにより、放出挙動が初期と異なる恐れがある。

一般的に、貼付剤に、その構成成分あるいはその構成成分以外の物質を多量に加えることは、貼付剤に必須とされる粘着性・保形性などの基本物性を崩してしまい、さらには薬物を安定に放出することが困難となる。

高含量型ツロブテロール貼付剤に関しても、粘着剤重量の増加が過ぎると、基本物性が悪化し、貼付中に違和感を与え、衣服と擦れによって脱落が生じることがある。

また、高濃度・高含量溶解型ツロブテロール貼付剤は、貼付剤に含まれるツロブテロールが多量となることが避けられず、これは、コスト的に実用性に欠けたものであると言える。

【0004】

一方、溶解型と結晶型ツロブテロールとを特定割合で配合した貼付剤（特許文献2参照）、ツロブテロールを粘着剤中で再結晶した貼付剤（特許文献3参照）、ツロブテロールと特定のコポリマーからなり、ツロブテロールを懸濁またはマイクロカプセル化し、粘着層に配合する、もしくは、マトリックス層、粘着層、リザーバー層を構築し、積層化した貼付剤（特許文献4参照）などが、ツロブテロールの作用時間を持続させる経皮吸収製剤として提案されている。

しかしながら、これらの貼付剤においても、長期間保存されるとき、温度など環境変化の影響を受けやすく、例えば、夏期の気温上昇により、貼付剤中の結晶、懸濁、または、マイクロカプセル部のツロブテロールが溶けだしたり、逆に冬場の気温低下により、溶解していたツロブテロールの析出を生じる。積層型も同じく、環境変化により、マトリックス積層とリザーバー層間でツロブテロールもしくは他の貼付剤成分の移動が生じ、貼付剤からのツロブテロール放出挙動が変動し、治療効果に影響を及ぼす可能性がある。

また、同時に、これらの貼付剤は、ツロブテロールの懸濁、マイクロカプセル化とマトリックスへの安定的な混合方法、マトリックス中でのツロブテロールの再結晶化条件、また、マトリックス、リザーバー層の構築、積層化に複雑な製造プロセスが必要とされる等の問題点がある。

【0005】

【特許文献1】

特開平11-228395号公報

【特許文献2】

特許第2753800号明細書

【特許文献3】

国際公開第97/14411号パンフレット

【特許文献4】

特許第2633089号明細書

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的はツロブテロールを低濃度に含有しながら、安定な放出制御能を有する貼付剤を提供することにある。

本発明者等は上記の問題点に鑑み、鋭意研究を行った結果、高級脂肪酸、ゴム、粘着付与樹脂、軟化剤を、適切に組み合わせた粘着剤層に、ツロブテロールを低濃度で配合した貼付剤が、意外にも、治療上有効な持続した放出量を示し、かつ放出挙動を容易に制御でき、経時変化が少なく、さらには、粘着性・保形性など貼付剤としての基本物性を適正化でき、そして製造方法を簡便化しうることを見出し、本発明を完成した。

【0007】

【課題を解決するための手段】

すなわち本発明は、支持体上にゴム、粘着付与樹脂および軟化剤からなる粘着剤層が積層された貼付剤において、該粘着剤層に有効成分としてツロブテロールを1～4重量%、そして放出制御剤として高級脂肪酸、好ましくは炭素数11～22の高級脂肪酸、特に好ましくは炭素数14～18の高級脂肪酸を0.1～3重量%配合してなるツロブテロール含有貼付剤に関する。

本発明はまた、上記粘着剤層のゴムが5～35重量%、粘着付与樹脂が30～70重量%、そして軟化剤が5～60重量%配合されたツロブテロール含有貼付剤にも関する。

【0008】

従来から提案されているツロブテロール貼付剤では、粘着剤の構成に、極性の高い官能基もしくは反応基を持たせたアクリル系粘着剤、極性の高い粘着付与樹脂例えばロジン系樹脂などの物質の使用が必要とされている。しかしながら、本発明に係る貼付剤製剤では、これらの物質を必要としないばかりか、むしろそれらは、ツロブテロールの放出挙動、経時的な安定性を大きく変化させる要因となり、その配合は好ましくないことも判明した。

【0009】

【発明の実施の形態】

以下に、本発明製剤の構成を更に具体的に説明する。

本発明製剤に有効成分として配合されるツロブテロールは、経皮吸収され気管支拡張の治療効果を発揮するものであるが、その配合量は1～4重量%の低濃度であることを特徴とする。配合量が1重量%未満であると、治療効果を発揮させるためには貼付面積が大きくなり、また、4重量%を越えると、高濃度、高含量になり、薬物の放出制御のために、他成分の配合が多量に必要とされ、強いては、粘着剤としての基本物性を崩してしまう可能性があり好ましくない。

本発明製剤に配合される高級脂肪酸は、ツロブテロールの放出挙動を安定に制御する働きがあり、放出制御剤として用いられる。高級脂肪酸としては炭素数11～22、好ましくは14～18の高級脂肪酸が用いられ、具体的にはリノール酸、リノレン酸、オレイン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、イソステアリン酸、リシノール酸などが挙げられ、特に、オレイン酸、ステアリン酸が好ましい。

その配合量は、0.1～3重量%であり、好ましくは0.2～2重量%、より好ましくは、0.3～1重量%である。配合量が0.1重量%未満であると、ツロブテロールが速やかに放出されてしまい、また、3重量%を越えると、放出を過度に抑制するので好ましくない。

【0010】

本発明製剤に配合されるゴムは、粘着剤の強度を調整する働きがある。天然ゴム、もしくは、合成ゴムのイソプレングム、スチレンブタジエングム、スチレン

・ブタジエンブロック共重合体、スチレン・イソプレンブロック共重合体から選ばれるが、品質の面から合成ゴムが好ましく、特に、スチレン・イソプレンブロック共重合体が好ましい。

その配合量は通常 5～35 重量%であり、好ましくは 10～30 重量%、特に好ましくは 15～25 重量%である。配合量が 5%未満であると、粘着剤の強度が不十分となり、また、35 重量%を越えると、強度が過度に高まり、粘着力が低下する。

本発明製剤に配合される粘着付与樹脂は、粘着剤の粘着力を調整する働きがある。例えば、石油系樹脂、ポリテルペン系樹脂、ポリオレフィン系樹脂、脂環族飽和炭化水素樹脂などが挙げられ、特に、石油系樹脂、脂環族飽和炭化水素樹脂が好ましい。

その配合量は通常 20～70 重量%であり、好ましくは 30～60 重量%、特に好ましくは、40～55 重量%である。配合量が 20 重量%未満であると、粘着力が不十分となり、70 重量%を越えると、粘着力が過度となり、好ましくない。

本発明製剤に配合される軟化剤は、粘着剤の粘性を調節する働きがあり、粘着力、強度、さらには感触の改善など、基本物性の微調整に用いるものである。液状ゴム、液状樹脂、オイル、流動パラフィン、ポリブテンなどが挙げられ、特に流動パラフィン、ポリブテンが好ましい。

その配合量は、ゴム、粘着付与樹脂の配合に応じ、通常 5～60 重量%の範囲である。

【0011】

本発明製剤は、上記構成の粘着剤層を、支持体と剥離ライナーで被覆し製造されるが、粘着剤層の重量は、 $20 \sim 200 \text{ g/m}^2$ 、好ましくは $50 \sim 150 \text{ g/m}^2$ の範囲が好ましい。重量が 20 g/m^2 未満の場合、粘着力が非常に弱くなり、 200 g/m^2 を越えると、粘着力が過度に高まり、皮膚に損傷を与える可能性がある。また、いたずらに重量を増やすことは、コスト面を考慮しても好ましくない。

支持体としては、通常用いられるもので、上記の粘着剤が塗布できるものであ

ればよいが、貼付中、皮膚に過度に違和感を与えず、剥離時に、粘着剤が皮膚に残らない様に十分保持できるものが望ましい。また、ツロブテロールが吸着しない物質がよく、ポリエチレンテレフタレート (PET) などのポリエステル系フィルム、ポリプロピレン系フィルム、もしくはそれらに、紙、布、不織布などを貼り合わせたものから選ばれる。

なお、ライナーとしては、ツロブテロールが吸着しない物質がよく、ポリエチレンテレフタレート (PET) などのポリエステル系フィルム、もしくはそれらをベースとした積層物から選ばれる。また、ライナーを除去する際に、粘着剤から容易に剥がれるのがよく、場合によれば、接着面にシリコーン樹脂などの剥離剤を塗布してもよい。

【0012】

本発明製剤の製造方法は、溶媒乾燥法が適している。例えば、粘着剤の構成成分を有機溶剤に溶解させ、ライナーの片面に均一に塗布する。次に、塗布物を乾燥し有機溶剤の除去を行い、支持体を貼り合わせた後、適切な寸法に裁断し包装袋の中に密封するものである。

別の製造手段として、ホットメルト法も考えられる。すなわち、粘着剤の構成成分を、約100～200℃の高温状態にて溶解、混練し、さらに高温化で塗布した後、冷却して完成されるものである。

しかし、この方法は、有機溶剤を必要としない利点はあるものの、熱負荷が非常に大きく、構成成分物を幾分変性させてしまい、基本物性、さらには、ツロブテロールの放出挙動などの品質が安定せず、また、作業には極めて高度な製造プロセスの管理が必要とされる。製造方法を簡便化、実用化の面からは、この方法は第一手段としては選択され難い。

【0013】

【実施例】

以下に、本発明を、実施例、試験例を挙げて説明するが、本発明は、これらの実施例に限定されるものではない。

【0014】

【表 1】

実施例 1

粘着剤成分	配合量 (重量%)
ツロブテロール	2
オレイン酸	0.5
スチレン・イソプレン・スチレン共重合体	20
脂環族飽和炭化水素樹脂 (石油樹脂)	48
ポリブテン	10
流動パラフィン	19
ジブチルヒドロキシトルエン	0.5
粘着剤重量	100g/m ²
支持体	PET 10 μm
ライナー	PET 75 μm (片面剥離処理)

上記の配合量にて、ツロブテロールとオレイン酸を適量のトルエンに溶解した (溶解液 A)。これとは別に、スチレン・イソプレン・スチレン共重合体、脂環族飽和炭化水素樹脂、ポリブテン、流動パラフィン、ジブチルヒドロキシトルエンを適量のトルエンに均一になるまで混合した (混合液 B)。

溶解液 A と混合液 B を均一になるまで攪拌し得られた液を、ポリエチレンテレフタレート (PET) ライナーの剥離処理面上に、粘着剤重量が 100g/m² になるように塗布、乾燥し、粘着剤面に PET 支持体を貼り合わせ、適切なサイズにカットし、包装袋中に密封した。

【0015】

【表 2】

実施例 2

粘着剤成分	配合量 (w/w%)
ツロブテロール	2.5
オレイン酸	1
スチレン・イソプレン・スチレン共重合体	25
脂環族飽和炭化水素樹脂 (石油樹脂)	43
ポリブテン	8
流動パラフィン	19
ジブチルヒドロキシトルエン	0.5
粘着剤重量	125g/m ²
支持体	PET 3.5 μm/紙
ライナー	PET 75 μm (片面剥離処理)

上記の配合量にて実施例 1 と同様の方法で作製した。

【0016】

【表 3】

実施例 3

粘着剤成分	配合量 (w/w%)
ツロブテロール	2
ステアリン酸	0.7
スチレン・イソプレン・スチレン共重合体	18
脂環族飽和炭化水素樹脂 (石油樹脂)	50
ポリブテン	5
流動パラフィン	23.8
ジブチルヒドロキシトルエン	0.5
粘着剤重量	90g/m ²
支持体	PET 3.5 μ m/不織布
ライナー	PET 75 μ m (片面剥離処理)

【0017】

試験例 1

実施例 1 で得られた貼付剤 (ツロブテロール濃度：2 重量%，寸法：10cm²) と下記の市販の貼付剤 (比較例 1) を、除毛したラット背部に貼付した。貼付後、2、4、8、24 時間後に、血液を採取し、HPLCを用い、血清中ツロブテロール濃度を測定した。実施例 1 と比較例 1 適用によるツロブテロールの濃度推移を図 1 に示した。

比較例 1

市販の結晶型ツロブテロール貼付剤 (商品名：ホクナリンテープ、製造：北陸製薬 (株))：ツロブテロール濃度：10重量%、含量2mg/枚、寸法10cm²。

【0018】

試験結果より、実施例 1 の貼付剤は、5 倍濃度のツロブテロールを含有する比較例 1 の市販の貼付剤と同様なツロブテロール濃度推移であることから、本発明の貼付剤は、低濃度溶解型にてツロブテロールを放出制御でき持続性のある貼付剤であることが示された。

【発明の効果】

本発明は、粘着剤層に、ツロブテロールを低濃度に溶解し、高級脂肪酸、ゴム

、粘着付与樹脂、軟化剤を、適切な割合に調製することにより得られ、ツロブテロールの放出挙動を容易に制御でき、放出パターンの経時安定性に優れたものである。さらに、粘着性・保形性など貼付剤の基本物性を適正に調製でき、製造方法を簡便化しうることにより、従来公知のツロブテロール貼付剤に比し、以下の特徴と利点を持つものである。

(1) ツロブテロールが低濃度であるにも拘わらず、十分なツロブテロール放出量を示し、ツロブテロール放出挙動を幅広く、簡便に制御できるので、治療目的に応じ、効果を最適化することができる。

(2) ツロブテロール放出量、放出挙動を制御しつつ、粘着剤としての基本物性を調節することが可能であることより、治療効果があり皮膚状態に適した物性の貼付剤を提供することが可能である。

(3) 保管時、環境変化による影響が少なく、品質を、より長期間安定的に保つことができる。

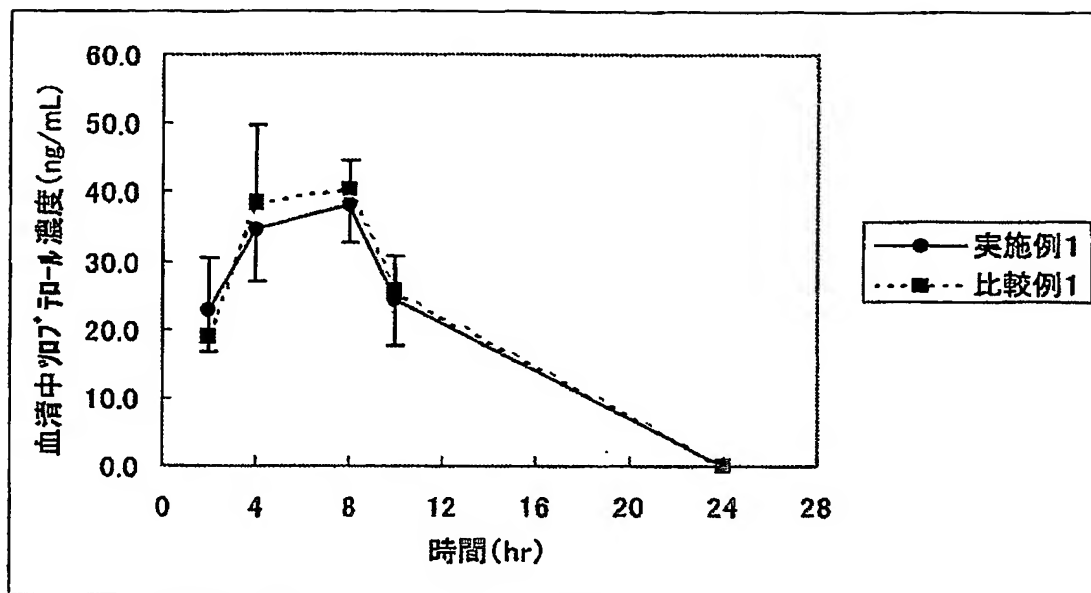
(4) 製造方法が非常に簡便で実用化に優れている。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 ツロブテロールの血清中の濃度を示す図である。

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ツロブテロールを低濃度に含有し安定な放出制御能を有する貼付剤の提供。

【解決手段】 支持体上にゴム、粘着付与樹脂および軟化剤からなる粘着剤層が積層された貼付剤であって、その粘着剤層に有効成分としてツロブテロールを1～4重量%の低濃度溶解状態で含有し、放出制御剤として高級脂肪酸を0.1～3重量%配合したツロブテロール含有貼付剤。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 1 7 6 7 9 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 2 1 5 9 5 8]

1. 変更年月日
[変更理由]
住 所
氏 名

2 0 0 3 年 4 月 2 日
住所変更
香川県東かがわ市三本松 5 6 7 番地
帝國製薬株式会社